UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1962

N° 1012

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marie, Magdelaine, Thérèse LESCAUDEY de MANEVILLE

Née le 20 Octobre 1932 à ALENÇON (Orne)

Présentée et soutenue publiquement le 1962

EFFET PARADOXAL DE LA RISTOCÉTINE DANS LES ENDOCARDITES A STREPTOCOQUES

Président : Monsieur MOUQUIN (Professeur)

Imprimerie G. FÈVRE
44, Avenue du Président-Wilson
MONTREUIL (Seine)
1962

UNIVERSITÉ DE PARIS FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1962 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marie, Magdelaine, Thérèse LESCAUDEY de MANEVILLE

Née le 20 Octobre 1932 à ALENÇON (Orne)

Présentée et soutenue publiquement le

EFFET PARADOXAL DE LA RISTOCÉTINE DANS LES ENDOCARDITES A STREPTOCOQUES

Président : Monsieur MOUQUIN (Professeur)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Imprimerie G. FÈVRE
44, Avenue du Président-Wilson
MONTREUIL (Seine)
1962

1-2-1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . **Léon BINET.**
Membre de l'Institut

1er **ASSESSEUR** . . . . . **Jean VERNE**
2e **ASSESSEUR** . . . . . **Gaston CORDIER**

I. — PROFESSEURS

1e CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) / SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) / BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) / DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Cinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut	LENÈGRE (J.)
	Broussais	SOULIÉ (P.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgixale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.) LHERMITTE (F.) PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSER (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BADLIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DERODBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A. QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J,)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque .
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon mari

A mes fils

A mes parents et beaux-parents

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538127_0018

A Monsieur le Professeur MOUQUIN

Professeur de Clinique Cardiologique

qui a bien voulu nous faire
l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

A Monsieur le Docteur René MARTIN

Médecin Chef de l'Hôpital de

l'Institut Pasteur

qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse et qui nous a
guidé avec une constante
bienveillance

nous lui adressons l'assurance de
notre vive reconnaissance et
lui offrons ce travail en
témoignage de notre profonde
et respectueuse gratitude.

A nos Maîtres de l'Ecole de Médecine

et de Pharmacie d'Angers.

en témoignage de nos respectueux

remerciements.

A Monsieur le Docteur Yves CHABBERT

Chef de Laboratoire à l'Hôpital

de l'Institut Pasteur

dont les travaux personnels ont grandement facilité l'élaboration de cette thèse, et qui nous a si aimablement guidé pendant l'année passée près de lui,

nous lui adressons l'expression de nos très vifs remerciements et de notre respectueux dévouement.

INTRODUCTION

-:-

La comparaison entre l'action des antibiotiques in vitro et les résultats cliniques ne peut être réalisée que dans un certain nombre d'infections privilégiées. Il faut que le laboratoire ait le temps d'étudier complètement les modalités d'action des antibiotiques seuls et en association. Ensuite, il est préférable que le même malade reçoive une série de "traitements d'épreuve" d'une durée suffisante. Il est nécessaire, enfin, que l'effet thérapeutique et la guérison puissent être appréciés de façon nette par des critères cliniques et bactériologiques.

L'endocardite bactérienne à streptocoques réalise une véritable maladie "expérimentale" où toutes ces conditions sont réunies et les études poursuivies depuis 10 ans dans le service du Docteur René MARTIN par le laboratoire d'antibiothérapie de l'Hôpital de l'Institut Pasteur, dirigé par le Docteur Y. CHABBERT, ont permis d'élucider certains points du mécanisme d'action des antibiotiques in vivo.

Le premier point qui sera développé dans cette thèse est un résumé des constatations bactériologiques et cliniques qui constituent les données "classiques" actuelles sur l'endocardite. Nous verrons que la notion dominante est que l'action bactériostatique des antibiotiques est insuffisante pour amener la destruction des

.../...

bactéries qui se développent dans les dépôts fibrineux valvulaires. Une action bactéricide élevée est nécessaire pour amener la guérison. Dans les endocardites à Streptocoques alpha hémolytiques (type mitis ou sanguis) beaucoup d'antibiotiques sont bactéricides et cliniquement actifs, par contre dans les endocardites à Streptocoques du groupe D (Streptococcus fecalis ou foecium, dénommé aussi "Entérocoque") seule l'association de concentrations élevées de Pénicilline réalise avec la Streptomycine une association suffisamment bactéricide pour entraîner la guérison bactériologique. Cette association n'est cependant pas active dans tous les cas, son effet peut être très faible in vitro et nul in vivo.

Dans un deuxième point, nous verrons qu'un antibiotique : la Ristocétine (Spontine) a été proposé dans la plupart des cas où la Pénicilline est inactive, ou dans le cas où elle ne peut être utilisée chez un sujet très allergique.

Nous étudierons l'effet bactéricide de cet antibiotique et nous verrons que si son effet est net sur les Streptocoques alpha hémolytiques, il est très faible sur les Streptocoques du groupe D et qu'en association il donne des réactions complexes avec la Pénicilline, la Streptomycine et l'Erythromycine se traduisant par des synergies et des antagonismes localisés à certains rapports de concentrations.

Malgré cette faible action bactéricide sur l'entérocoque un certain nombre de succès cliniques ont été apportés.

Il y a donc un "paradoxe" d'action de la Ristocétine qui vient remettre en question une partie des données classiques établies

.../...

sur le mécanisme d'action des antibiotiques in vivo.

Nous rapporterons ensuite quatre observations dont nous avons pu étudier les bactéries au laboratoire d'Antibiothérapie de l'Hôpital de l'Institut Pasteur en mettant en évidence les faits qui sont en accord avec les données classiques et les faits paradoxaux.

Nous discuterons enfin les hypothèses suggérées par ce paradoxe et les travaux à entreprendre.

CHAPITRE I

BASES BACTERIOLOGIQUES ET CLINIQUES DU TRAITEMENT ACTUEL DES ENDOCARDITES.

En 1948, NICHOLS attire l'attention sur la synergie bactéricide Pénicilline-Streptomycine sur le Streptocoque et, en 1949, LANKFORD et LACY sur l'antagonisme Pénicilline-Auréomycine.

En 1950/51 HUNTER, ROBBINS et THOMPSETT; CATES, CHRISTIE et GARROD; FORBES; René MARTIN et coll., confirment en clinique l'intérêt de l'association Pénicilline-Streptomycine particulièrement pour les endocardites à Entérocoques.

En même temps, JAWETZ et GUNNISON font une étude systématique des actions synergiques et antagonistes des antibiotiques associés. Ces travaux sont immédiatement repris pas René MARTIN, Y. A. CHABBERT et B. SUREAU qui s'attachent à mettre au point des techniques permettant de rechercher l'association la plus bactéricide dans chaque cas clinique particulier et de confronter les résultats du laboratoire et l'effet thérapeutique. Les progrès de ces études peuvent être suivis dans les différentes publications de ces auteurs, notamment dans les rapports faits au Symposium sur les antibiotiques au Centre International de l'Enfance (1952), au XXXè Congrès Français de Médecine d'Alger (1955), au XXXIè Congrès Français de Médecine à Paris (1957), au Congrès International de Cardiologie à Bruxelles (1959).

Nous ne pouvons que prendre dans ces rapports quelques faits qui illustrent les données, aujourd'hui classiques, concernant le

.../...

parallélisme entre l'action des antibiotiques in vitro et in vivo :

a) Dans les endocardites à Streptocoques, l'étude du pouvoir bactériostatique est insuffisant pouvant amener à employer un antibiotique inefficace.

Dans un antibiogramme, les disques étant chargés pour tester la sensibilité des germes aux traitements habituels, les Streptocoques s'y révèlent résistants ou faiblement sensibles dans le cas de la Pénicilline et de la Streptomycine, alors que les antibiotiques à large spectre se montrent d'une activité bactériostatique importante. Mais ces derniers, malgrè leur action in vitro, sont incapables de tuer le germe.

L'étude du pouvoir bactériostatique n'a qu'un intérêt indicatif pour l'ordre de grandeur de la sensibilité du germe et doit être considéré comme un mauvais test pour le choix de l'antibiotique.

b) Résultats de l'étude de l'action bactéricide

Depuis de nombreuses années, des travaux ont été faits sur l'étude du pouvoir bactéricide des antibiotiques. De ceux-ci il ressort que l'antibiotique de choix n'est pas celui qui possède le plus fort pouvoir bactériostatique, mais celui dont le pouvoir bactéricide est le plus élevé.

Si l'on considère les deux groupes de streptocoques le plus souvent rencontrés dans la Maladie d'Osler: Streptocoques alpha hémolytiques et Streptocoques du groupe D, on voit que leur comportement est foncièrement différent :

- Dans les endocardites à Streptocoques du groupe D, les antibiotiques à large spectre sont le plus souvent incapables de tuer le germe.

.../...

La Pénicilline employée seule ne donne des résultats que dans un petit nombre de cas. Il faut donc chercher l'association d'antibiotiques ayant un pouvoir bactéricide élevé.

- Les streptocoques alpha hémolytiques seraient plus facilement atteints par le Pénicilline, et les antibiotiques à large spectre auraient sur eux un pouvoir bactéricide parfois suffisant.

Il convient donc, dans tous les cas, d'étudier l'action bactéricide des associations d'antibiotiques.

Le rôle de la streptomycine, qui apparaît secondaire lorsqu'on étudie l'action bactériostatique ou bactéricide des antibiotiques isolés, devient capital dès qu'il y a association, principalement avec la Pénicilline.

R. MARTIN et Y. CHABBERT ont étudié les dix associations possibles de 5 antibiotiques aux concentrations humorales habituelles sur 100 souches de streptocoques isolés d'endocardites sub-aigües comprenant 63 souches de streptocoques alpha hémolytiques et 37 souches de streptocoques du groupe D.

Les résultats indiqués dans le tableau ci-dessous montrent les différences de comportement de ces souches.

TABLEAU I

Associations	Effet bactéricide fort : 0,01 %		Synergies		Synergies et effet bactéricide fort	
	∝ hémol.	Gr. D	∝ hémol.	Gr. D	∝ hémol.	Gr. D
Pénicilline Streptomycine	84	54	78	59	54	43
Pénicilline Chloramphénicol	14	-	6	-	-	-
Pénicilline Tétracycline	11	-	6	3	2	-
Pénicilline Erythromycine	25	5	8	-	6	-
Streptomycine Chloramphénicol	29	5	49	5	17	3
Streptomycine Tétracycline	24	3	40	5	13	-
Streptomycine Erythromycine	55	8	3I	8	19	-
Chloramphénicol Tétracycline	8	-	2	3	-	-
Chloramphénicol Erythromycine	32	3	3	3	2	-
Tétracycline Erythromycine	35	5	9	3	3	3

.../...

On peut donc dire que l'association Pénicilline-Streptomycine surclasse toutes les autres ; elle a un effet bactéricide fort dans 84 p. 100 des cas vis-à-vis du Streptocoque alpha hémolytique et dans 54 p. 100 des cas pour les Streptocoques du groupe D. La Streptomycine qui, prise isolèment, ne présente pas vis-à- vis des Streptocoques comme un antibiotique majeur, augmente par contre considérablement l'activité de la Pénicilline.

Les autres associations ont un effet bactéricide fort sur les Streptocoques alpha hémolytiques dans un pourcentage non négligeable de cas, mais sont presque inactives sur les Streptocoques du groupe D.

CONCORDANCES ENTRE LES RESULTATS DU LABORATOIRE ET LES RESULTATS THERAPEUTIQUES.

De la nature du germe dépend aussi le plus souvent le succès du traitement : ainsi les Streptocoques du groupe D sont 200 fois plus résistants en moyenne à la Pénicilline que les Streptocoques alpha hémolytiques.

Malgré les succès obtenus par l'emploi de la Pénicilline seule, l'intérêt de son association avec la Streptomycine est vite apparu au cours du traitement des endocardites subaigües dues aux Streptocoques alpha hémolytiques et du groupe D.

I) Dans les endocardites à Streptocoques alpha hémolytiques qui sont en général sensibles à la Pénicilline, cet antibiotique peut être employé seul et permet de prévoir une guérison. Cependant, d'après une statistique publiée par KAIPANEN et KARI SEPPALA (1956) portant sur 116 cas d'endocardites, dont 60 % à Streptocoques viridans, l'association de la Streptomycine à la Pénicilline permet d'obtenir 60 % de survies après un an de recul, avec des doses beaucoup plus faibles de Pénicilline que lorsqu'elle est employée seule, alors que dans le cas du seul traitement par la Pénicilline, ces auteurs ont observé :

- 10 % de survies avec un traitement de 600.000 unités par jour de Pénicilline
- 30 % de survies chez les malades recevant 1 million d'unités par jour.

En France, depuis qu'en 1952 R. MARTIN et Y. CHABBERT ont

.../...

attiré l'attention sur l'association Pénicilline-Streptomycine, cette thérapeutique a été largement employée.

2) Dans les endocardites à Streptocoques du groupe D, la valeur de cette association est encore plus nette. Elle permet de traiter avec succès des cas même résistant à d'autres antibiotiques. Cette association, utilisée par la très grande majorité des cliniciens, est prescrite à des doses situées entre 30 et 100 millions d'unités de Pénicilline par jour, associées à 2 et 3 grammes de Streptomycine.

Ce rappel rapide de quelques résultats thérapeutiques vient donc confirmer entièrement ce qu'avait fait espérer le laboratoire.

CHAPITRE II

ACTIVITE DE LA RISTOCETINE IN VITRO ET IN VIVO SUR LES STREPTOCOQUES

La Ristocétine est un antibiotique produit de la fermentation d'un actinomycète NOCARDIA LURIDA. Elle est composée de deux fractions A et B, isolées et cristallisées.

La "SPONTINE" représente, sous sa forme lyophilisée, un mélange de ces deux constituants dans la proportion de 70 % de Ristocétine A et 30% de Ristocétine B.

Ces deux constituants ont la même action avec la seule différence que la Ristocétine B cristallisée est 3 à 4 fois plus active que la Ristocétine A.

A) ACTIVITE IN VITRO

I - DETERMINATION DU SPECTRE D'ACTIVITE BACTERIOSTATIQUE

TECHNIQUE : La détermination de la concentration inhibitrice de la Ristocétine sur les germes pathogènes est faite par la technique des dilutions en gélose.

Milieu - gélose pour la détermination de la sensibilité microbienne aux antibiotiques de l'Institut Pasteur, de pH 7,3.

Gamme - L'antibiotique est incorporé à 45° dans la gélose selon une gamme de concentrations croissantes, suivant une progression géométrique de raison 2, s'étendant de 0,07 mcg jusqu'à 50 mcg. (IO boîtes).

Inoculum - Les souches sont diluées de façon à obtenir les densités

.../...

de germes suivantes : Streptocoques 10.6 germes/ml, Staphylocoques et Entérobactéries 10.5 germes/ml.

Ces suspensions sont aspirées par capillarité dans une pipette Pasteur à l'extrémité rodée. Avec cet ensemenceur chargé, on fait sur chaque boîte de la gamme une strie de 5 cm de long.

Choix des souches - Nous avons étudié 28 souches de Streptocoques. Les résultats sur 15 souches de Staphylocoques figurent pat comparaison.

Après 24 et 48 heures de culture à 37°, on fait la lecture de la première concentration inhibant complètement la croissance (concentration minima inhibitrice en mcg/ml) et, dans certains cas, de la concentration déterminant une croissance partielle (concentration inhibitrice partielle en mcg/ml.)

Dans le tableau, les résultats en 24 heures sont seuls indiqués.

RESULTATS :

Souches	Concentration minima inhibitrice mcg/ml	Concentration inhibitrice partielle mcg/ml
Streptococcus Gr.D		
Variété fecalis		
I All.	3	-
2 Cor.	6	-
3 Tou.	6	3
4 Des.	6	3
5 Bac.	6	3
6 Ly I	3	-

.../...

Souches	Concentration minima inhibitrice mcg/ml	Concentration inhibitrice partielle mcg/ml
7 Ly 2	6	3
8 Ly 3	12	-
9 Bel.	6	-
10 Cru.	6	-
11 Ger.	6	3
12 Car.	6	3
13 Leb.	12	6
Variété foecium		
14	6	3
Variété fecalis hémoly. Cae.		
15	6	3
STREPTOCOCCUS Gr. D		
Variété bovis		
16 Sou.	6	-
17 Dup.	6	-
STREPTOCOCCUS Gr. B		
18 Bou.	6	3
STREPTOCOCCUS NON GROUPABLES		
Variété sanguis		
19 Zah.	3	-
20 Lon.	3	-
21 Min.	12	-

Souches	Concentration minima inhibitrice mcg/ml	Concentration inhibitrice partielle mcg/ml
Variété mitis		
22 Lomb.	3	3
23 Bur.	3	-
24 Pic.	6	-
25 Gil.	-	
26 Ros.	6	3
27 Dec.	6	-
28 Cou.	12	6
STAPHYLOCCCCUS AUREUS		
1 209 P	3	1,5
2 Lond.	3	-
3 Mor.	6	-
4 Car.	6	3
5 Gra.	6	3
6 Sab.	6	3
7 Lem.	3	-
8 Geo.	3	-
9 Ros.	3	-
10 Cla.	6	3
11 Bla.	3	-
12 Gou.	3	-
13 Fri.	3	-
14 Ans.	3	-
15 Uro.	3	-

Les concentrations inhibitrices les plus fréquentes pour les Streptocoques Mitis et les Streptocoques D Fecalis sont 3 et 6 mcg/ml voisines de celles observées avec les Staphylocoques.

II - POUVOIR BACTERICIDE

TECHNIQUE : On ensemence de 5×10^5 à 10^6 germes dans une gamme de concentrations décroissantes de Ristocétine, en bouillon standard de pH. 7,3. Cette gamme est mise à 37° et, à des temps variables, on effectue la numération des germes vivants. Ce chiffre est comparé à celui de l'inoculum, et le résultat est exprimé en pourcentage de germes survivants.

RESULTATS :

STREPTOCOCCUS groupe D variété Fecalis Souche LY.

Pourcentage des germes survivants

Temps de contact en heures	Concentrations en mcg/ml						
	10	5	2,5	1,2	0,6	0,3	0,15
3	100	100	100	100	100	100	100
6	10	100	100	100	100	100	100
24	10	10	0,1 (CMI)	100	100	100	100

Le pouvoir bactéricide est faible (10% de survivants après 24 heures de contact) pour des concentrations élevées très supérieures à la concentration minima inhibitrice.

.../...

2) STREPTOCOCCUS variété MITIS — Souche JOL..

Pourcentage des germes survivants

Temps de contact en heures	Concentrations en mcg/ml						
	50	25	12	6	3	1,5	0,3
1,30	10	10	10	10	10	10	10
3	1-10	10	10	10	10	10	100
6	1	1-10	1-10	1-10	1-10	1-10	100
24	0,01	0,1	0,01	0,01	0,01	1	100

L'effet bactéricide est beaucoup plus important après 6 heures et 24 heures que pour les Streptocoques du groupe D.

Aucun phénomène de zone n'apparaît.

3) STAPHYLOCOCCUS AUREUS — Souche 209 P

Pourcentage des germes survivants

Temps de contact en heures	Concentrations en mcg/ml					
	10	5	2,5	1,25	0,6	0,3
1,30	10	10	10-100	100	100	100
3	0,01	0,01	0,1	10-100	100	100
6	0,01	0,10	1-10	100	100	100
24	0,01	0,01	10-100	100	100	100

L'effet bactéricide sur les Staphylocoques est très rapide et complet en moins de 3 heures. Ce phénomène est retrouvé lors de l'étude des associations par la technique des Transferts sur cellophane.

.../...

III - ASSOCIATION D'ANTIBIOTIQUES.

TECHNIQUE DES TRANSFERTS SUR CELLOPHANE

Les germes sont cultivés dans un tambour de cellophane appliqué sur la gélose d'une boîte de Pétri, où des bandes de papier imprégnées d'antibiotiques et disposées à angle droit, ont préalablement diffusées.

Après un certain temps de contact, on observe une zone d'inhibition en équerre. On transfère ce tambour sur une autre boîte sans antibiotique : Les germes situés dans la zone d'inhibition qui ont survécu à l'action de chaque antibiotique et de leur association reprennent leur croissance et leur densité, et donnent une image de l'effet de l'association.

L'étude du type Streptococcus Fecalis groupe D a été réalisée après des temps de contact de 6 et 24 heures sur les associations de Ristocétine avec la Pénicilline, la Streptomycine, le Chloramphénicol, la Tétracycline, l'Erythromycine et la Novobiocine.

Les gradients de concentrations réalisés en gélose s'étagent à partir des concentrations maximales suivantes :

Ristocétine	50 mcg/ml	Tétracycline	10 mcg/ml
Pénicilline	10 UO/ml	Erythromycine	5 mcg/ml
Streptomycine	50 mcg/ml	Novobiocine	10 mcg/ml
Chloromycine	25 mcg/ml		

.../...

RESULTATS :

Streptocoque groupe D variété Fecalis

I) Association RISTOCETINE - PENICILLINE

Cette association a été étudiée sur deux souches de Streptocoques Gr. D isolées d'endocardites : les souches LYO. et ALL.

L'effet de cette association comprend deux zones :

- lorsque les deux antibiotiques se trouvent aux concentrations les plus élevées, le nombre des survivants est celui observé avec la Ristocétine à des concentrations élevées. Ce nombre est supérieur à celui obtenu avec les concentrations inhibitrices de Pénicilline.

Il y a donc antagonisme.

- dans la zone où s'associent des concentrations élevées de Pénicilline avec des concentrations plus faibles de Ristocétine voisines de la concentration minima inhibitrice, le nombre des survivants est inférieur à celui obtenu avec la Pénicilline seule. Il y a donc une synergie pour des taux élevés de Pénicilline et des concentrations de Ristocétine de l'ordre de 10 mcg/ml.

Une vérification a été faite par numération de survivants en milieu liquide en associant 10 UO/ml de Pénicilline à une gamme de concentrations de Ristocétine, ce qui donne les résultats suivants :

% de survivants après 24 heures de contact

	Ristocétine en mcg/ml							
	50	25	12	6,25	3,12	1,6	0,75	0,7
Ristocétine seule	1-10	1-10	1-10	1-10	1-10	1	+	+
Ristocétine + Pénicilline 10 UO	1-10	1-10	1	1	1	0,1	0,1 à 0,01	1

.../...

Un phénomène de zone apparaît en milieu liquide de la même façon qu'avec la technique de diffusion.

2) Association RISTOCETINE - STREPTOMYCINE

Association étudiée sur la souche ALL. après 6 et 24 heures de contact. Cette souche n'est inhibée que par des concentrations de Streptomycine de l'ordre de 30 mcg/ml. Cependant, des concentrations subinhibitrices de Streptomycine peuvent donner un effet nettement synergique avec la Ristocétine. Les images obtenues sont semblables à celles obtenues avec l'association Pénicilline + Streptomycine.

Ces études in vitro nous apprennent que la Ristocétine est inhibitrice à des concentrations très voisines sur les Staphylocoques et les Streptocoques. Mais l'effet bactéricide est très variable sur ces groupes de bactéries.

L'effet bactéricide est très fort sur le Staphylocoque qui est tué en 3 heures. L'affirmation que la Ristocétine est un antibiotique bactéricide, que l'on trouve constamment dans la littérature, est basée sur ce phénomène. De fait, la Ristocétine est un excellent antistaphylococcique qui a largement fait ses preuves, mais son activité sur les Streptocoques du groupe D est très faible.

B EFFET CLINIQUE DE LA RISTOCETINE DANS LES ENDOCARDITES A STREPTOCOQUES

(d'après ROMANSKY)

Dans une étude sur la Ristocétine, Romansky rapporte 12 cas de malades atteints d'endocardites, se répartissant ainsi :

- 2 étaient dues aux Streptocoques alpha hémolytiques
- 10, aux Streptocoques du groupe D.

Chez ces malades, la Ristocétine a été administrée associée à d'autres antibiotiques, et pendant un temps relativement court : entre 10 et 14 jours, sauf deux malades qui ont été traités 21 et 24 jours. Durant cette période, ils ont reçu de 1 à 3 g de Ristocétine par jour.

Ce traitement a amené 11 cas de guérisons sans récidive au cours des 3 à 23 mois pendant lesquels ces malades ont été suivis.

Les effets secondaires observés sont relativement rares : manifestations phlébitiques, leucopénies cessant à l'arrêt du traitement et dues, semble t-il, à une concentration élevée de Ristocétine dans le sang. Une surveillance hématologique fréquente permet de prévenir cette neutropénie par une diminution des doses (normalement comprises entre 25 et 50 mg/kg/jour), dès qu'apparaît une éosinophilie, précédant presque toujours la neutropénie.

L'action de la Ristocétine dans les endocardites à Streptocoques alpha hémolytiques et du groupe D est donc manifeste et permet d'obtenir des résultats thérapeutiques satisfaisants.

.../...

C H A P I T R E III

OBSERVATIONS MONTRANT L'EFFET PARADOXAL DE LA RISTOCETINE

O B S E R V A T I O N I

Endocardite à Streptocoque groupe H, variété Sanguis.

Hôpital de L'Institut Pasteur

Service du Dr. René MARTIN

Melle A. 24 ans, étudiante en médecine, entre à l'Hôpital de l'Institut Pasteur, service du Dr. René MARTIN, avec le diagnostic de Maladie d'Osler.

En juillet 1960, une asthénie importante et un léger fébricule avec de petites crises d'asthme sont traités par Spartéine, Cédilamide et Etaphylline : Vitesse de sédimentation, numération globulaire et culot urinaire sont normaux.

En Octobre, continuation du traitement (Cédilamide LX gouttes par semaine, Etaphylline I comprimé par jour), apparition de signes associant une fièvre modérée, des myalgies et des troubles digestifs. Ce syndrome d'abord baptisé "Grippe" fut traité par la vitamine C et l'antipyrine.

Fin Octobre, devant l'insuccés de ces traitements, l'hexacycline est essayée sans résultat .

C'est alors que, se référant à des antécédents rhumatismaux anciens (poussée articulaire survenue à l'âge de 7 ans au décours d'une scarlatine traitée par salicylate, puis des angines survenant tous les 2 ou 3 ans), l'on instaure un traitement par Propiocine, Tifomycine et Cortancyl. Ce traitement amène rapidement une baisse de la température, de la V.S. et, dans une certaine mesure, de la Polynucléose.

.../...

Mais, en Décembre, des troubles digestifs importants ainsi qu'une douleur vésiculaire à irradiation vers l'épaule droite amènent à remplacer le Cortancyl par du Décadron et à diminuer à 2 comprimés par jour la dose de Propiocine.

C'est finalement à la fin de décembre que l'apparition de troubles de la vue (le fond d'oeil est normal à ce moment) avec remontée de la V.S. à 34 mm à la première heure, leucocytose à 12.400 dont 75% de polynucléaires neutrophiles et persistance du fébricule vespéral, font penser à un Osler.

La malade est alors hospitalisée quelques jours en cardiologie où, suspendant tout traitement, on pratique des hémocultures. Celles-ci sont positives et montrent la présence d'un Streptocoque.

Un bilan pratiqué indique :

V.S. 36 mm à la 1ère heure
Antistreptolysines à 100 U.A.S.
Fibrine à 3,39 g/l.

C'est alors que la malade est adressée à l'Hôpital de l'Institut Pasteur.

A son entrée, la malade présente une asthénie importante, un teint subictérique, une température à 39°. Elle se plaint de myalgies diffuses.

L'examen montre un souffle d'insuffisance aortique d'intensité moyenne, une tension artérielle à 13-5,5 et, par ailleurs, une région vésiculaire sensible (phénomène apparu au cours du traitement par la Propiocine). La rate n'est pas palpable mais peut être retrouvée par la percussion. Le reste de l'examen clinique est normal.

Un bilan est immédiatement pratiqué qui montre :

- Vitesse de sédimentation 51 mm à la 1ère heure
- 11.000 globules blancs, dont 81% de polynucléaires neutrophiles.

- De nouvelles hémocultures sont pratiquées et la Streptocoque trouvé est typé : il s'agit d'un Streptocoque du groupe H variété "sanguis".
- Un antibiogramme est fait qui montre la sensibilité du germe à

  - Pénicilline
  - Streptomycine
  - Erythromycine
  - Ristocétine

En présence de cette malade atteinte d'une Maladie d'Osler due à un Streptocoque sensible à la Pénicilline, il convenait de vérifier l'allergie que signalait la malade. Celle-ci rapportait qu'un essai avait été tenté début novembre par une injection intramusculaire de 100.000 unités de Pénicilline G. Dans les minutes suivantes étaient apparues une gêne respiratoire, une sensation de barre thoracique, des démangeaisons au niveau des mains, ainsi qu'une diarrhée; symptômes d'une telle intensité qu'ils avaient nécessité une injection intraveineuse de Soludécadron, celle-ci avait coupé la crise.

Dans le but de vérifier cette allergie, en prenant cependant toutes précautions de façon à éviter un accident grave, trois cutiréactions ont été pratiquées : sur le trait de scarification a été déposée une goutte d'eau bidistillée, puis un peu de poudre :

- de Pénicilline G sur la première,
- de Bipénicilline sur la deuxième,
- de Pénicilline synthétique (Pénistaph) sur le 3ème.

Dans les trois minutes qui ont suivi l'application, est apparu un double symptôme général et local qui a obligé l'interruption rapide de l'essai :

.../...

- au point de vue général : malaise, angoisse, dyspnée avec sensation de barre thoracique, bouffée congestive.
- au point de vue local : papulle érythémateuse de 1,5 cm de diamètre.

L'essuyage rapide des cuti-réactions et l'administration d'une ampoule de phénergan intra-musculaire et de deux comprimés d'Actidilon amenèrent rapidement la sédation des phénomènes généraux, mais les phénomènes locaux persistèrent plusieurs heures.

La positivité des trois réactions indiquait que l'allergie était rattachée non à une impureté ou à un radical accessoire, mais bien au radical même de la Pénicilline. Aussi fallut-il se tourner vers les autres antibiotiques que l'antibiogramme avait révélés actifs contre le germe retrouvé.

Un premier traitement par l'association Streptomycine (1g) et Tifomycine (2g) fut instauré du 3 au 8 février, tandis que l'on vérifiait l'action des antibiotiques sur le germe. Au terme de cette vérification, il fut constaté :

- d'une part, que l'association de la Tifomycine à la Streptomycine n'améliorait pas l'activité de cette dernière.
- d'autre part, alors que l'Erythromycine et quatre associations : Streptomycine-Erythromycine, Erythromycine-Tétracycline, Erythromycine-Ristocétine, et Streptomycine-Ristocétine sont

bactéricides, Streptomycine-Erythromycine et Streptomycine-Ristocétine sont nettement synergiques. Cette dernière association est finalement choisie.

.../...

Examens de laboratoire du 3 février 1961

ETUDE DU POUVOIR BACTERICIDE DES ANTIBIOTIQUES EN MILIEU LIQUIDE

Association d'antibiotiques

	S 10	E 3	T 5	Risto
Streptomycine 10 µg/ml	1 - 0,1	0,01 - 0,1	1 - 10	0,1
Erythromycine 3 µg/ml		0,01 - 0,1	0,01 - 0,1	0,01 - 0,1
Tétracycline 5 µg/ml			10	10 - 100
Ristocétine				10 - 100

Contact 6 heures

ETUDE DU POUVOIR BACTERICIDE DES ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES PAR LA TECHNIQUE DES "TRANSFERTS SUR CELLOPHANE".

Durée de contact 6 heures

Streptomycine Erythromycine	très bactéricide très bactéricide	Synergie
Streptomycine Tétracycline	très bactéricide peu bactéricide	Indifférence
Tétracycline Erythromycine	peu bactéricide très bactéricide	Indifférence
Streptomycine Ristocétine	très bactéricide peu bactéricide	Synergie

Aussi, le 10 février, un nouveau traitement associant 1 g de Streptomycine par voie intra-musculaire et 1 g de Ristocétine en perfusion intra-veineuse (14 heures sur 24) fut-il instauré. Il fut continué jusqu'au 21 février, date à laquelle, devant l'excellente tolérance du produit par la malade, la dose de Ristocétine fut portée à 1,5g jusqu'au 28 février.

Pendant ce traitement, les courbes de la température, de la vitesse de sédimentation et de la leucocytose suivirent une évolution parallèle : d'abord une chute très importante, puis une légère remontée qui fut imputée à l'action irritante pour l'endothélium veineux du produit.

Deux dosages de Ristocétine dans le sang montrent des concentrations de 10,5 et 7,3 µg/ml.

En effet, dès les premiers jours qui suivirent l'arrêt du traitement, la température retombe à la normale, tandis que, plus progressivement, baissaient la vitesse de sédimentation et le nombre des leucocytes.

Trois semaines après l'arrêt du traitement, et sans qu'aucun traitement d'entretien n'ait été appliqué, la malade était apyrétique, sa vitesse de sédimentation était à 9 mm à la première heure, et sa formule sanguine comportait 7.200 globules blancs dont 54% seulement de polynucléaires neutrophiles.

L'état général excellent et une reprise de poids de 2kg venaient encore nous confirmer, si besoin était, la guérison. (Nous avons reçu tout récemment des nouvelles de la malade qui est en excellente santé et a pu reprendre ses études depuis Octobre 1961).

.../...

CONCLUSION :

La Ristocétine a été choisie comme traitement étant donné les bons résultats cliniques observés mais sur le plan du parallèlisme entre la clinique et le laboratoire il faut constater que la Ristocétine seule était peu bactéricide (10 p. 100 de survivants après 6 heures de contact) et que son association avec la Streptomycine, nettement synergique, ce qui est habituel, n'était elle-même pas totalement bactéricide en 6 heures (0,1 p. 100 de survivants). Cet effet est inférieur à celui observé sur cette souche avec la Pénicilline-Streptomycine (0,01 p. 100) et, sans doute, si la Pénicilline avait été utilisable, la guérison serait survenue. Cette observation nous apprend que sur un Streptocoque hémolytique A groupe H, type Sanguis, l'effet clinique de la Ristocétine est excellent malgré un effet in vitro moyen.

O B S E R V A T I O N II

Endocardite à Streptocoque Groupe D

Hôpital Edouard Herriot

Service du Pr FROMENT et du Dr CONIN

(communiquée par Mr le Professeur agrégé Jean THIVOLET)

Chez M. LY... Marcel, agé de 54 ans, réformé pour une atteinte endocarditique rhumatismale, l'endocardite infectieuse débuta en janvier 1957 par un épisode grippal qui parut céder à la Pénicilline puis rechuta. A la température s'ajoutèrent peu à peu d'autres signes, si bien qu'en mai 1957, le diagnostic était devenu évident, imposant un premier traitement par la Pénicilline à la dose de 4 millions d'unités par jour pendant un mois ? Ce traitement fut suivi à la fin du mois de juillet d'une rechute. En novembre 1957 la Chloromycétine à la dose de 2 g par jour pendant un mois n'entraina pas non plus de guérison définitive et devant cette nouvelle rechute, le malade fut adressé dans le service le 25 janvier 1958.

Il présentait alors un tableau clinique et biologique très évocateur associant une hyperthermie modérée entre 37°5 et 38° une splénomégalie, un hippocratisme digital, une insuffisance mitrale organique, une cardiomégalie discrète et une hypertrophie ventriculaire gauche modérée à l'électrocardiogramme, une anémie nette, quelques hématuries microscopiques et une élévation des gammaglobulines à l'électrophorèse. Les hémocultures pratiquées mirent en évidence la présence dans le sang d'un germe possédant les caractéristiques de l'Entérocoque. Sa sensibilité aux antibiotiques était la suivante :

.../...

	Pouvoir bactériostatique	Pouvoir bactéricide	
		en présence de	% de survivants
Pénicilline	6 gamma	10 gamma	1%
Streptomycine	44 "	10 "	100
Chloromycétine	8 "	5 "	100
Auréomycine	3 "	5 "	100
Terramycine	4 "	5 "	100
Erythromycine	0,2 "	3 "	100
Spiramycine	0,25"	Aucune association ne se	
Magnamycine	2 "	révélant synergique	
Novobiocine	50 "		
Oléandomycine	sensible		
Bacitracine	4 "		
	I "		
Ristocétine	5 " (I)		

(I) Alors que les taux sanguins obtenus sont de l'ordre de 10 à 20 gamma/ml

Le traitement comporta d'abord l'administration de Pénicilline et de Streptomycine à des doses très importantes (allant de 20 à 40 millions d'unités pour la Pénicilline et de 2 g à 2,5 g par jour pour la Streptomycine) pendant 44 jours. On enregistra une apyrexie rapide et persistante et une amélioration de l'état général mais un petit souffle d'insuffisance aortique apparut en cours de traitement et 6 jours après l'arrêt du traitement, alors que l'apyrexie se maintenait, les hémocultures furent à nouveau positives (21 mars 1958). On tenta alors d'utiliser un bactériophage adapté au germe sans aucun succès. La fièvre fit sa réapparition à partir du 19 avril, on donna de l'Erythromycine à la dose de 3 g par jour, par la bouche.

/

Si la chute thermique fut immédiate, des hémocultures pratiquées aux 3ème, 5ème et 7ème jours de traitement furent régulièrement positives.

Le 30 avril, le traitement par l'Erythromycine ayant ainsi donné la preuve de son incapacité à stériliser la septicémie, on commença un traitement par la Ristocétine : 1 g le 30-4, 2 g par jour ensuite (en perfusion I.V. de 1 g matin et soir), au total 25 g furent administrés en 12 jours. Dès le 6ème jour du traitement, une hémoculture fut négative. Le malade resta apyrétique à l'arrêt du traitement. De nombreuses hémocultures pratiquées 2 jours, 4 jours etc. après l'arrêt restèrent négatives. Vingt-et-un jours après, le malade pouvait rentrer à son domicile en présentant tous les signes cliniques et biologiques de la guérison de l'infection. La tolérance locale et générale de la Ristocétine avait été excellente.

Dosages microbiologiques de la Ristocétine dans le sang du malade

Prélèvement du	10-4-58	à 9 heures	- 25 à 30 microg/ml
"	10-4-58	16 heures	- 25 à 30 "
"	12-4-58	9 heures	- 20 à 25 "
"	12-4-58	16 heures	- 25 à 30 "

CONCLUSION :

Ce cas est particulièrement typique du paradoxe que nous voulons souligner ici.

Soulignons d'abord que les effets thérapeutiques des antibiotiques courants ont été parfaitement en accord avec les données classiques sur la nécessité d'une action bactéricide des antibiotiques.

.../...

Le Chloramphénicol laisse 100% des survivants et à la dose de 2 g par jour pendant 1 mois, il n'entraînera pas la guérison.

L'Erythromycine qui laisse aussi 100% de survivants a été inactive à la dose de 3 g par jour.

La Pénicilline in vitro n'est que très faiblement bactéricide 1% de survivants. La Streptomycine ne l'est pas. L'association loin d'être synergique est plutôt antagoniste. Par la technique des transferts sur cellophane on voit, dans la zone où les deux antibiotiques sont associés, un nombre supérieur de survivants à celui observé avec la Pénicilline seule. Malgré un traitement élevé de Pénicilline G par voie intraveineuse (20 à 40 millions d'Unités par jour) associée à 2 g/2,5 g de Streptomycine pendant 44 jours, les hémocultures furent de nouveau positives après l'arrêt du traitement.

Il s'agit là d'un cas typique de "concordance négative". L'action de la Ristocétine in vitro n'est pas très encourageante.

Les résultats montrent :

(Concentrations en µg/ml)

Bactériostase :	25	12	6	3	1,5	0,7	0,3	0,15
	-	-	-	-	+	+	+	+

Bactéricide :	10	2,5	0,6	0,15
3 heures	100%	100%	100%	100%
6 heures	10-100	100	100	100
24 heures	10	0,1	100	100

.../...

D'autres part, les photographies d'un transfert sur cellophane fait avec l'association Pénicilline + Ristocétine après 24 heures de contact et qui montre une faible activité bactéricide de la Pénicilline et une activité ancore plus faible de la Ristocétine avec, néammoins, un phénomène de zone dans la région où les deux antibiotiques sont associés. L'effet de la Ristocétine prend le pas sur celui de la Pénicilline mais il existe une petite zone à effet favorable.

Si le malade avait été traité par l'association Pénicilline-Ristocétine, on pourrait arguer que les concentrations se sont maintenues dans la zone favorable. Mais la Ristocétine a été administrée seule pendant seulement 12 jours.

Une petite zone existe où elle est bactéricide (3 µg/ml) mais cette zone est si étroite qu'il serait hasardeux d'estimer que c'est justement la concentration maintenue au contact du germe. Force est donc de constater ce paradoxe qu'un antibiotique peu bactéricide in vitro s'est montré rapidement actif.

O B S E R V A T I O N III

Endocardite à Streptocoque Groupe D, variété FECALIS

Par MM. F. COSTE, F. LAURENT, Y. CHABBERT et M.F. KAHN;

1°) Les antécédents de M. Louis L..., 58 ans, mécanicien étaient déjà très chargés lorsqu'il fut hospitalisé à la clinique rhumatologique de l'Hôpital Cochin le 29 novembre 1958 pour des douleurs polyarticulaires et troubles de l'état général.

Depuis l'âge de 25 ans existait une goutte (familiale) avec hyperuricémie constante et accés aigus typiques du gros orteil cédant bien au colchique. En même temps fut découverte une hypertension artérielle permanente (maximum : 20 à 25) qui devait rester assez bien tolérée.

En 1949, des rectorragies font découvrir un cancer du rectum qu'on traite par radiothérapie de contact. Après un succès initial, une récidive in situ en 1951 amène le Dr Tailhefer à pratiquer un anus iliaque définitif avec amputation du rectum. Aucune récidive ne se manifesta; mais, dès les suites opératoires, apparut une incontinance vésicale, traduite par de la pollakiurie et compliquée d'infections urinaires répétées avec pesanteur pubienne, fièvre et dysurie, pyurie à germes divers. Cette séquelle de l'intervention fut traitée par plusieurs séries d'antibiotiques et des cures thermales.

Ces diverses infirmités n'empêchaient pas M.L..., homme d'un caractère plein d'allant et de tenacité, de mener une vie professionnelle active.

.../...

En janvier 1958, céphalée brutale, puis coma dus à une hémorragie méningée. En quelques jours, les signes s'amendent et le malade se relève après trois semaines d'alitement, ne gardant comme séquelle qu'une exagération des réflexes ostéotendineux.

2°) C'est en août 1958 que semble débuter la maladie actuelle annoncée par des douleurs articulaires et musculaires diffuses, d'abord rapportées à la goutte et que la Phénylbutazone calme, tout au moins initialement; et par des signes généraux : fébricule irrégulière mais permanente et léger amaigrissement. On doit supprimer la Butazolidine qui, à chaque essai, provoque une crise de tachycardie et les douleurs se reproduisent. La fièvre ne cède pas. Pourtant l'hémogramme ne montre ni anémie, ni leucocytose ni perturbation de la formule leucocytaire; les urines sont précisément normales à ce moment. Faute de diagnostic satisfaisant on décide l'hospitalisation.

3°) Le bilan à l'entrée n'apporte que peu d'éléments nouveaux :

a) L'anus iliaque est bien appareillé, sans signes cliniques ou radiologiques de récidive néoplasique. L'incontinance vésicale est manifeste et les spécialistes feront la preuve d'un résidu très important à 100-200 ml environ. La tension artérielle est à 16-11; il existe un petit souffle systolique de pointe, irradiant peu, sans rien d'autre à l'orifice aortique qu'un clangor du 2ème bruit. L'électrocardiogramme montre un axe gauche à - 30°, sans signe de surcharge. Une vivacité nette des réflexes aux quatre membres, avec diffusion sans polycinétisme, est la séquelle de son hémorragie méningée, mais les cutanés plantaires sont en flexion.

Enfin la goutte est quiescente : seules une hyperuricémie

.../...

constante à 75-80 mg/litre et quelques géodes des têtes phalangiennes et métacarpiennes la rappellent. Et, si M. L.., se plaint de douleurs assez diffuses, elles ne ressemblent en rien aux attaques de goutte qu'il connaît bien : les douleurs qu'il présente depuis plusieurs semaines sont en effet plus sourdes, musculaires autant qu'articulaires, sans signes objectifs au niveau des articulations.

b) Cependant, il existe une atteinte discrète de l'état général, que n'expliquent pas les manifestations précédentes :

La température observée sur la courbe de trois heures, est anormale, constamment décalée, avec clochers à 38°5; le pouls est en rapport avec elle. La paleur nette n'est pas expliquée par la numération globulaire : 4.330.000 globules rouges et 6.600 globules blancs avec 69 p. 100 de polynucléaires. Enfin, le malade à l'ordinaire dynamique, accuse une asthénie marquée, toutefois sans perte de l'appétit. On ne trouve ni spléno, ni hépatomégalie, ni hippocratisme digital, ni éruption cutanée, passée ou présente. La gorge est normale et les urines, qui ne contiennent ni sucre ni albumine, sont à l'entrée claires, stériles et sans anomalies cellulaires.

c) Autres examens complémentaires :

- La V.S. est accélérée en permanence : 70-102-130 le 8 décembre 1958 106-126-136 le 15 décembre 1958.
- L'examen du fond d'oeil montre de nombreux exsudats accompagnant une capillarite des plus nettes.
- Enfin le fonctionnement rénal est perturbé : si l'urée sanguine est de 0,45g et 0,35g, la clearance uréique, pour un débit de 1 ml/minute, n'atteint que 30% de la normale.

.../...

d) L'hémoculture donnera la clé du diagnostic en montrant à trois reprises (10, 11, 12 décembre 1958), dont un jour d'apyrexie totale, la présence d'un Entérocoque (Streptocoque groupe D, variété Fecalis). Ce germe, identifié dans le laboratoire de la clinique rhumatologique et à l'Institut Pasteur (Dr Y. Chabbert), se révèle d'emblée, en ne considérant que la bactériostase sur gélose (méthode des disques), résistant à la Pénicilline, la Streptomycine, la Novobiocine et le Chloramphénicol. Par contre, il est sensible au groupe des Tétracyclines et à celui de l'Erythromycine.

L'existence chez M.L.. d'un foyer chronique d'infection vésico-urétérale et la nature du germe, font penser que la septicémie en cause est d'origine urinaire. Le malade est alors, malgré les résultats défavorables des tests in vitro et parce qu'on désire utiliser des antibiotiques bactéricides, mis à un traitement associant quotidiennement : 50.000.000 d'unités de Pénicilline en perfusion continue, avec 50 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone et 50 mg d'héparine pour protéger l'état veineux ; 2 puis 1 g de Streptomycine intra-musculaire en deux fois; 1 g de bénémide en deux fois, 2 g d'érythromycine, ajoutés à la période toute initiale du traitement, seront supprimés au bout de 10 jours pour apprécier l'action des bactéricides seuls.

4°) Dès les premiers jours du traitement (16 décembre 58) un fait nouveau apparaît : l'auscultation cardiaque quotidienne décèle une modification du souffle systolique peu intense, perçu à l'entrée et qui devient rapidement piaulant, et donnant un thrill dans une aire étendue. Il s'entend aussi bien à la base qu'à la pointe. Deux jours plus tard, et alors que ce souffle systolique voit son timbre se

.../...

modifier sans cesse, apparaît pour la première fois un souffle diastolique de base, d'abord discret, puis rapidement intense lui aussi, alors que le souffle systolique tend à s'atténuer. Ce souffle diastolique, facilement et largement perçu, subsistera à partir du 28 décembre 1958, sans modification notable.

5°) Cette découverte ne modifie pas la thérapeutique qu'on continue aux mêmes doses sous une surveillance biologique systématique hebdomadaire par l'hémoculture, la V.S., le culot urinaire et la clearance uréique, la pénicillinémie. L'évolution apparaît immédiatement favorable : la fièvre disparaît immédiatement, les douleurs diffuses disparaissent, les souffles ne se modifient plus. Aucune complication viscérale, embolique ou autre n'apparaît et le fonctionnement rénal s'améliore (clearance à 45% de la normale); le V.S. décroit lentement.

Les taux de Pénicilline obtenus avec 50.000.000 de ce médicament et le bénémide sont satisfaisants puisqu'ils s'inscrivent régulièrement au-dessus de 200 U.O./ml (laboratoire du Dr Chabbert, Pasteur). Les perfusions continues sont parfaitement tolérées. Le seul incident est la survenue d'une baisse importante de l'acuité auditive de l'oreille droite qui force à supprimer la Streptomycine au bout de trois semaines.

6°) Mais deux faits vont remettre en question un pronostic qui à priori semblait favorable :

a) Au bout d'un mois complet de traitement, une hémoculture faite systématiquement chez ce malade apyrétique est à nouveau positive pour le même germe (rappelons que l'une des hémocultures initiales était déjà positive en dehors de tout clocher thermique).

.../...

b) Au même moment, nous revient le résultat de l'étude in vitro du pouvoir bactéricide de la Streptomycine et de la Pénicilline ainsi que de leur association sur le germe en cause, tant sur le milieu liquide que par la technique des transferts sur cellophane. Ce résultat est franchement pessimiste puisque l'association aux plus fortes concentrations est peu bactéricides et qu'il subsiste des survivants au bout de 24 heures. Fallait-il, dans ces conditions, se tourner vers les bactériostatiques, bien que temporaire soit le secours qu'on peut en attendre ? C'est alors que nous avons tenté d'utiliser la Ristocétine dont quelques rares observations semblaient montrer l'efficacité bactéricide dans des cas désespérés.

7°) M.L.., va donc recevoir la Ristocétine pendant 11 jours aux doses de 3 g pendant 2 jours, en deux fois. Le produit a été injecté par voie intra-veineuse en utilisant la technique suivante : la saphène externe dénudée reçut un cathéter en matière plastique à travers lequel passa pendant les 11 jours une perfusion continue de sérum glucosé, additionné de 50 mg d'hydrocortisone et 100 mg d'héparine pour 1 L. de sérum. Trois fois par jour au début, puis deux fois, le sérum glucosé simple fut remplacé par un flacon contenant la dose de Ristocétine diluée dans 100 ml de sérum glucosé isotonique et perfusé rapidement. On put ainsi garder la même veine pendant les 11 jours.

De sérieux incidents se produisirent à partir des 7ème et 8ème jours de traitement : troubles digestifs, nausées, anorexie, rash papullo-purpurique généralisé intense, qui s'effacera progressivement en 15 jours et qu'accompagne une éosinophilie progressive à 7 puis 9% sans leucopénie, anémie, ni thrombopénie, elle aussi régulièrement

.../...

régressive; phlébite superficielle de la veine de perfusion; discrète hématurie à 4.000 hématies-minute chez un malade qui, avec la même dose peu élevée d'héparine ou avant traitement, en avait toujours eu moins de 1.000.

Enfin et surtout, de grands clochers thermiques à 40° avec frissons et sueurs firent craindre une inactivité de la thérapeutique antibiotique et firent décider l'arrêt du produit au bout de 11 jours de traitement au total. On posa un pronostic des plus sombres.

A notre surprise, ce pessimisme fut démenti par les faits. Alors que tout traitement était arrêté, nous assistâmes à une amélioration progressive et continue de la situation. Dès l'arrêt des perfusions de Ristocétine, l'apyrexie devint complète et le resta. L'état général redevint bon, l'appétit reparut, la V.S. se réduisit progressivement pour atteindre 11-29-86 le 23 mars 1959.

Paradoxalement, les urines, toujours claires et stériles jusqu'alors, redeviennent troubles à partir de mi-février 1959, au décours d'une crise de colique néphrétique suivie de l'émission de sable rougeâtre uratique. La culture y retrouva des Colibacilles et des Cocci-Gram + qui furent identifiés à l'Entérocoque des hémocultures. Mais depuis l'arrêt du traitement, 15 hémocultures sur milieux aérobies et anaérobies sont demeurées négatives. Elles le restent ce jour et la guérison de l'état septicémique se confirme (avril 1960 avec maintenant 15 mois de recul.

8°) M.L.., sortit du service le 25 mars 1959, non sans avoir présenté un accès de goutte typique vite jugulé par la Colchicine. A son bilan de sortie, le passif se manifestait chez lui par l'existence d'une fuite diastolique très importante, avec une T.A. à 18-7 (sa minima était à 11 à l'entrée) bien tolérée fonctionnellement et sans

.../...

modification de l'E.C.G. ni de la silhouette cardiaque radiologique. D'autre part, des stigmates d'infection urinaire chronique avec leucocyturie et présence de germes pouvaient (heureusement à tort pour l'instant) nous faire craindre une récidive de la septicémie. L'incontinance et le résidu responsables de cette infection chronique ne semblaient pouvoir être combattus, aux dires des spécialistes, par aucune mesure appropriée. L'urographie intraveineuse faite avant la sortie, malgré les difficultés inhérentes à la compression du fait de l'anus iliaque, montrait une bonne sécrétion des deux côtés, sur des cavités d'aspect normal, ce qui permettait d'augurer une amélioration du fonctionnement rénal. La V.S., l'électrophorèse, l'hémogramme, le protidogramme étaient redevenus normaux.

9°) Depuis sa sortie, M.L.., continue d'être suivi régulièrement. Bien qu'ayant abandonné son travail, il mène une vie relativement active, se permettant de longs trajets au volant de son automobile au cours de l'été 1959. Son insuffisance aortique reste fonctionnellement latente. Mais il subsiste une fatigabilité accentuée et des poussées de pyélonéphrite se manifestant par des douleurs lombaires, une augmentation de la dysurie et une fièvre transitoire : cela malgré les désinfectants mineurs qu'il prend en permanence. Les hémocultures, régulièrement pratiquées à chacun des trois accès qu'il a présentés, sont restées négatives.

A l'occasion de l'une d'elle, M.L.., fut de nouveau hospitalisé pour bilan pendant 15 jours : aucun phénomène nouveau ne se démasque : le seul fait notable était la persistance obstinée du même Entérocoque dans ses urines, identifié à l'Institut Pasteur par ses caractères morphologiques, sérologiques et sa résistance aux antibiotiques.

.../...

Une cure courte de bactériostatiques est venue à bout de la symptomatologie, sans pour cela stériliser les urines, et M.L.., est sorti en bon état général et fonctionnel le 16 décembre 1959, après avoir reçu 5 injections d'un auto-vaccin préparé avec son germe. Il a depuis lors repris sa vie normale, et revu en avril 1960, restait dans un état satisfaisant.

CONCLUSION :

Ce cas est très voisin du précédent. C'est aussi un excellent cas de concordance négative avec les données classiques.

L'étude de l'action bactéricide des associations d'antibiotiques montre après 24 heures de contact qu'aucun antibiotique ni aucune association n'est bactéricide.

POURCENTAGE DES SURVIVANTS APRES 24 HEURES DE CONTACT AVEC DES CONCENTRATIONS HUMORALES :

	P	S	C	T	E
Pénicilline 10 UO/ml	1-10	1-10	1-10	10	10
Streptomycine 10 µg/ml		100	100	10	10-100
Chloramphénicol 15µg/ml			100	10	10
Tétracycline 5µg/ml				10-100	10
Erythromycine 3µg/ml					10-100

Ce malade reçoit un traitement massif de Pénicilline G en perfusion continue de 50 millions d'unités par jour associé à 1-2 g de Streptomycine et à 1 g de Bénémide. Les concentrations sanguines de Pénicilline sont considérables : deux dosages montrent 240 et 200 unités/ml de cet antibiotique. Ce traitement, continué 1 mois, ne peut certes pas être taxé de faible et pourtant une hémoculture à ce moment est encore positive.

.../...

Dans l'immense majorité des cas d'endocardites à Entérocoque, on a affaire à des bactéries tuées facilement en 24 h par 10 UO/ml de Pénicilline et 10µg/ml de Streptomycine et les malades traités par des doses qui maintiennent entre 10 et 20 Unités de Pénicilline guérissent parfaitement. On est obligé de constater qu'un cas inverse comme celui-ci ne peut que renforcer l'impression de parallèlisme que l'on a entre les données du laboratoire et la clinique.

Là encore, la Ristocétine va troubler cette notion. La Ristocétine inhibe cette souche à la concentration de 3µg/ml mais des concentrations supérieures laissent entre 10 et 100% de survivants, seul un taux voisin de 3µg/ml est plus bactéricide. (Les associations ne sont favorables que dans une zone très étroite).

Et pourtant, onze jours de traitement à la Ristocétine suffirent à guérir ce malade très sérieux.

O B S E R V A T I O N IV

Endocardite à Entérocoques

Pr. A. BERTOYE Patho. Biol. Novembre 1961

Un malade de 36 ans entre le 26.8.1959 à la clinique des Maladies Infectieuses pour Endocardite Infectieuse résistant à divers traitements antibiotiques.

Le malade a des antécédents de Rhumatisme articulaire aigu remontant à l'âge de 21 ans, la dernière crise s'étant compliquée d'une endocardite avec insuffisance aortique séquellaire.

Le début clinique de l'endocardite infectieuse se situe en mars 1959 : température subfébrile, splénomégalie, nodules inflammatoires des doigts, aphasie transitoire, albuminurie. Le malade avait présenté trois rechutes successives traitées à l'Hôpital de Lons-le-Saunier. Les hémocultures, négatives lors de la première poussée, avaient montré un Entérocoque aux deux rechutes ultérieures. Chaque fois, le traitement antibiotiques prolongé (Pénicilline 20 millions U/jour et Solumédine 4 g, puis Tifomycine et Tétracyne -oléandomycine, la première fois; Erythromycine et Furadoïne actifs "in vitro", la seconde, et repris à la 3ème rechute) avait amené une chute de la température et une disparition de la Splénomégalie. Devant l'échec de ces traitements successifs (associé aux corticoïdes et aux anti-coagulants) le malade est adressé dans le service.

A l'entrée : température subfébrile à 38° - Leucocytose à 13.600 dont 75% de P.N. - I.A. 2/6 avec souffle systolique d'accompagnement - splénomégalie. Une hémoculture faite à l'entrée est positive à l'entérocoque. Aucun des antibiotiques étudiés, ni leur association

.../...

n'est bactéricide sur ce germe (10% de survie : Pénicilline- Streptomycine-Chloramphénicol-Tétracycline-Erythromycine). Parmi eux, la Streptomycine n'est pas bactériostatique; les autres antibiotiques, seuls ou associés, sont bactériostatiques (limites). Par contre, la Ristocétine était active à 3,2 microg/ml.

Dans ces conditions, le malade est mis à la Ristocétine (10 jours 2 g, puis 1,50 g/jour pendant 32 jours), par voie intraveineuse en perfusion lente continue avec 50 mg d'héparine dans le ballon et dès le premier jour avec apyrexie complète en 48 heures. En 42 jours, il reçoit ainsi 62,500 g du produit.

Après contrôle des hémocultures (négatives) et surveillance clinique pendant 10 jours où l'apyrexie se maintient, il quitte le service le 24.10.1959. Il revient pour un contrôle systématique le 17.11.1959. L'état clinique est satisfaisant, la température prise régulièrement est restée normale. Mais deux hémocultures successives laissent pousser de nouveau un entérocoque. L'étude du germe montrera ultérieurement une légère modification de l'action des antibiotiques par rapport au précédent séjour : Chloramphénicol (15 mcg/ml) et Erythromycine (3 mcg/ml) sont légèrement bactéricides (50% de germes survivants). La Pénicilline (10 unités/ml) et la Tétracycline (5 mcg/ml) sont seulement bactériostatiques. La Streptomycine seule n'a aucun pouvoir bactériostatique, mais l'association Pénicilline + Streptomycine est assez fortement bactéricide (à 99%).

Le malade est remis à la Ristocétine à laquelle l'entérocoque était sensible "in vitro" (3,2 mcg/ml), aux doses de 3 g/jour pendant 4 jours, puis 2 g/jour. Le 24.1.1960, alors qu'il a reçu 71 g

.../...

du produit, une hémoculture est de nouveau positive pour l'entérocoque (cette nouvelle souche isolée était encore sensible à la Ristocétine à 3,2 mcg/ml) pour lequel une nouvelle étude "in vitro" montre que l'association Pénicilline-Streptomycine est synergique et bactéricide à 99%. Un traitement par Pénicilline (15 millions U./jour) et Streptomycine (1,50 g) est alors entrepris, mais au 15ème jour se produit une douleur brutale de l'hypocondre gauche par infarctus splénique probable. Le traitement est alors renforcé : Pénicilline en perfusion veineuse continue (60 millions d'unités en 15 jours) et Streptomycine intramusculaire (2 g/jour). Les hémocultures resteront désormais négatives aux différents contrôles et la température, régulièrement contrôlée, toujours normale.

Ultérieurement, à partir du 31 mars 1960, et sous couvert de l'association Pénicilline-Streptomycine, reprise à ce moment là (30 millions U. - 1 g), on procède, après radiothérapie locale préalable, à l'extraction de toutes les dents suspectes.

Depuis, le malade a été revu à plusieurs reprises (dernier contrôle le 26.10.60); il va bien cliniquement et les hémocultures restent négatives.

CONCLUSION :

Nous n'avons pas directement étudié les bactéries isolées chez ce malade, il ne nous est pas possible de dire si, comme le pensent BERTOYE et COURTIEU, le dernier entérocoque isolé était différent des précédents. Nous noterons seulement que deux traitements à la Ristocétine, l'un de 2 g pendant 10 jours puis 3 g pendant 4 jours et 2 g pendant 30 jours soit au total 140 g, ont été inactifs.

.../...

Un traitement de Pénicilline à dose élevée associée à la Streptomycine fut finalement efficace.

La Ristocétine n'est donc pas non plus efficace dans tous les cas et on aurait probablement tort de la substituer dans tous les cas au traitement classique Pénicilline-Streptomycine.
Ses difficultés d'emploi et sa toxicité en font un antibiotique de secours.

- ° -

D I S C U S S I O N

Il n'existe pas actuellement de traitement standard de l'endocardite à Streptocoques. Quelques cas difficiles sont justiciables de la Ristocétine. Les autres peuvent être traités par la Pénicilline à des doses variant de 2 à 50 millions d'Unités associée ou non à la Streptomycine.

Le laboratoire permet de déterminer l'ordre de grandeur du traitement pénicilliné et la nécessité de son association avec la Streptomycine. Si ces deux produits ne sont pas bactéricides, un échec est à craindre et on peut recommander la Ristocétine.

La faible activité bactéricide de la Ristocétine sur l'Entérocoque et son activité clinique paradoxale repose la question de la valeur des tests de laboratoire.

Les tests actuels sont basés sur le fait que les antibiotiques les plus rapidement bactéricides sont les plus actifs. Mais il ne faut pas croire que l'on a reproduit in vitro ce qui se passe in vivo. In vitro, on étudie une action bactéricide importante (moins de 0,01% de survivants) dans un temps de 6 à 24 heures mais, in vivo, 24 heures de traitement n'auraient probablement pas d'effet. L'expérience clinique a montré que la stérilisation des foyers microbiens ne se produit qu'avec un minimum de 15 jours à un mois de traitement. Une grande vitesse d'action bactéricide in vitro semble coïncider avec un effet thérapeutique mais cet effet ne se produit que très lentement chez le malade.

D'autres qualités que l'action bactéricide rapide sont peut-être nécessaires.

In vitro, on étudie les bactéries dispersées dans un milieu liquide, or l'anatomie pathologique microbienne des endocardites nous montre que les bactéries sont le plus souvent groupées en microcolonies très denses au sein d'un dépôt fibrineux pauvre en cellules. Il est probable que ces bactéries sont pour la plupart à l'état de repos. En partant de ces données, il est possible d'étudier d'autres propriétés de antibiotiques.

Notamment :

- l'action sur les bactéries peu proliférantes,
- l'action sur les microcolonies,
- la fixation sur les bactéries,
- la diffusion dans la fibrine,
- la présence de cellules,

Il est bien connu que la Pénicilline n'agit pas sur les bactéries peu proliférantes. Des essais faits dans le laboratoire ont montré que la mortalité des bactéries en micro-colonies est plus lente. La diffusion des antibiotiques dans la fibrine est très variable, la Pénicilline diffuse beaucoup mieux que l'Erythromycine, la Tétracycline ou le Chloramphénicol. Enfin, quelques bactéries peuvent être intracellulaires et constituer un réservoir où pénètrent mal certains antibiotiques comme la Streptomycine.

Les données sur ces sujets ne sont actuellement que fragmentaires et peu applicables au cas des endocardites à Streptocoques.

Notre but, à propos de l'activité paradoxale de la Ristocétine, a été d'attirer l'attention sur les recherches qui restent à entreprendre.

- ° -

Vu :
Le Président :
signé : MOUQUIN

Vu :
Le Doyen :
signé : BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE